

[別紙1]

## 論文の内容の要旨

論文題目 肝細胞癌患者に対する経皮的局所療法後の予後因子の検討

指導教官 小俣政男 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 10 年 4 月入学

平成 14 年 3 月単位修得済退学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 建石 良介

### 研究1 経皮的局所療法を受けた肝細胞癌患者の予後解析—Tokyo Score の提案

#### [研究の背景および目的]

肝細胞癌患者の予後は腫瘍の進展度のみならず、背景肝機能の影響を大きく受ける。腫瘍因子と背景肝因子を含む肝細胞癌の予後分類として、古くは奥田の分類があげられる。当時の医療状況を反映して、平均生存期間の中央値が 4.1 ヶ月という患者群を対象として構築されたために、現在の日本の状況にそぐわなくなってしまう。近年、イタリアの研究者が CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) という肝癌の新しいステージ分類を提唱した。奥田分類と比較し、腫瘍の個数、脈管侵襲という要素を導入したものの、腫瘍径に関しては、いまだ肝体積の 50%以上、以下という大まかな基準を採用しているため、3cm 前後の肝細胞癌の予後を判別するには、不十分と言わざるをえない。もうひとつの広く認知されている肝細胞癌のステージ分類として、スペインの研究者が提唱している BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 分類がある。予後分類というよりは、治療アルゴリズムという側面が強く、複雑で分かりにくい。本研究の目的は、経皮的局所療法を施行された肝細胞癌患者の予後から新たなステージ分類を構築し、CLIP および BCLC 分類と比較することにある。

#### [方法]

1990 年から 1997 年の間に 403 人の初発の肝細胞癌患者が、東京大学消化器内科にて経皮的局所療法 (PEIT 及び PMCT) にて治療された。この連続 403 人を training sample として採用した。経皮的治療前の以下のデータを、解析対象とした。年齢、性、腫瘍径、腫瘍数、病変の局在 (一葉か両葉か)、肝外転移の有無、腹水の有無、肝性脳症の有無、血清アルブミン値、総ビリルビン値、AST・ALT 値、アルファフェトプロテイン

(Alpha-fetoprotein、以下 AFP)値、HBs 抗原、HCV 抗体、飲酒量。Okuda 分類、CLIP Score 及び BCLC stage もそれぞれこれらの値から計算された。生存を End-point とし、Cox 比例ハザードモデルを用いた生存解析を行った。アルブミン値や腫瘍径のような連続変数は、カテゴリカル変数に変換した。我々は、まず 403 人の内科症例を無作為に 202 人の testing sample と 201 人の training sample に分割した。次に training sample について Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、Akaike Information Criteria (以下 AIC)を指標とした stepwise 変数選択を行った。この過程を 20 回行い、それぞれの変数が何回選択されたかをカウントした。上位 4 変数を選択したモデルと上位5変数を選択したモデルを作成し、比較検討した。こうして残った変数の回帰係数に応じて 0-2 点の点数を割り振り、新しく構築された予後分類を、Tokyo Score と命名した。内的妥当性の検討のため、内科症例の残りの 201 人について Likelihood Ratio test の  $\chi^2$  乗値、Linear trend test の  $\chi^2$  乗値、AIC を用いて CLIP スコア、BCLC と Tokyo Score を比較した。外的妥当性は、外科で治療を受けた症例を用いて上記と同様に検討した。

#### [結果]

AIC を指標とした Stepwise 変数選択を行った結果、対象とした 10 個の変数の中で、腫瘍径が 20 回のサンプリング中 20 回、腫瘍数 3 個超が 18 回、アルブミン値が 17 回、ビリルビン値が 11 回、AFP 値が 11 回それぞれ選択された。モデルの簡便性と腫瘍因子、背景肝因子のバランスを考え、腫瘍径、腫瘍数、アルブミン値、ビリルビン値を含む 4 変数モデルを第 1 候補とし、それに AFP 値を加えた 5 変数モデルを第 2 候補として、それぞれ testing sample を対象に AIC を 20 回分計算した。結果、AIC の減少は平均 0.24 と軽微であった為、4 変数モデルを最終モデルとして選択した。Tokyo Score による各ステージの予後は明瞭に分離され、Tokyo 0,1,2,3,4-6 の 5 年生存率はそれぞれ 78.7%、62.1%、40.0%、27.7%、14.3%であった。

内的妥当性の検討において、Likelihood ratio test の  $\chi^2$  乗値、Linear trend test の  $\chi^2$  乗値、AIC のいずれの指標においても 20 回のサンプリング中 20 回とも Tokyo Score は、CLIP Score、BCLC ステージよりも良好な値を示した。外的妥当性の検討において三つのステージ分類を同様に比較したところ、Tokyo Score は、Likelihood ratio test と AIC において他 2 者よりも優れていたが、Linear trend test において CLIP Score の方が高い  $\chi^2$  乗値を示した。

#### [考察]

どんなに優れた予後分類であったとしても、その分類が特殊な一部の施設でしか測定されていないようなパラメータを採用していた場合、その分類は一般には普及しないであろう。奥田分類の非常に優れた点は、4つのどこでも測定できるようなシンプルなパラメ

一タを採用した点にある。Tokyo Score も同様の主旨で、候補として、どこの施設でも測定されるような一般的な項目を採用するようにした。結果、出来上がったスコアは、容易に暗記でき、ベッドサイドや外来でも簡単に計算できるものとなった。また、他の施設で retrospective に患者データを解析する場合でも、まず欠損値がでない組み合わせとなっている。

腫瘍因子として我々は、腫瘍径と腫瘍個数の2つを採用した。腫瘍径は、2cm 未満と 2-5cm、5cm 超の3つに分類される。2cm という腫瘍径は、ちょうど高分化肝癌が中分化になる境目と考えられており、また癌結節の血管支配が動脈優位になる境界としても良く知られている。また、5cm という腫瘍径は、微小門脈浸潤と関連していることが、主に肝細胞癌に対する肝移植例の検討から導き出されており、実際に移植の適応基準でも採用されている。

腫瘍数も肝細胞癌患者の予後を反映する因子として、とくに手術例を対象とした予後解析で有意であるとされている。ただし、多くの研究が単発と多発の間に予後の差があるとしているのに対し、本研究では、単発と 2-3 個の間に有意な予後の差を認めなかった。この理由として以下の2つが想定される。まず、局所療法の対象となるような進んだ肝硬変の場合、2つの結節を肝内に認めた場合でも、それぞれが同時に異所性に発生した癌であり、ひとつの癌から肝内に散布したものではない可能性が非肝硬変症例に比べて相対的に高くなることが考えられる。これは、高度に肝硬変が進行している移植例の検討でも腫瘍の個数は移植後の再発に関係しないという結果とも一致する。また、最大腫瘍径が小さい場合、複数の腫瘍があっても 2 番目、3 番目の大きさの腫瘍が肝内転移である可能性が低くなることも考えられる。

背景肝機能を反映する指標として、アルブミン値と総ビリルビン値が残った。この 2 項目は、奥田分類や Child-Pugh 分類にも含まれ、臨床現場でももっとも頻用されている。そのほかにもプロトロンビン時間や ICG 試験、腹水や脳症も一般に使われているが、これらは、最終モデルには残らなかった。おそらく症例数を増やせばいずれも有意になると思われる。

Tokyo Score の限界は、それが局所療法の対象患者を元に構成されたという点にある。よって、非常に進行した癌を持つ症例や、肝機能が極めて悪い患者の予後分別にはあまり有効ではない。全ての肝癌患者の予後を正確に判別するために、パラメータの数をふやし、あるいは複雑な計算式を必要とするよりは、むしろ対象を絞ってより簡単な分類を使い分けた方がよいというのが我々の主旨である。例えば移植以外に適応のない高度肝不全患者には、MELD Score を用いればよい。門脈腫瘍浸潤や肝外転移を有する患者の予後は、それを有しない患者の予後とは比較できない。

現在、日本では高危険群の囲い込みとスクリーニング機器の進歩によってより多くの肝細胞癌患者がより早期に発見されている。このような時代に Tokyo Score は、より正確な予後推定とより妥当な比較基準をもたらすものと思われる。

## 研究2 肝細胞癌患者に対するラジオ波焼灼療法 1000 症例のまとめ

### [背景及び目的]

東京大学消化器内科は、1999年2月より肝細胞癌に対してラジオ波焼灼療法(RFA)を導入し、2003年2月の時点で累積症例数が1000例に達した。本研究の目的は、その短期成績について述べることにある。

### [方法]

対象は、1999年2月より2003年2月までの間に当科に入院し、RFAを受けた肝細胞癌患者664人である。この期間中に再発し、再治療を受けた患者がいたため、1回の入院を1症例と数えると累積1000症例に達した。短期及び長期の合併症は、症例ベースで検討した。664人の予後は、初発症例319人と前治療後再発時にRFAを受けた345人に分けて検討した。再発率については、初発症例で根治的に治療された306人について検討した。

### [結果]

重篤な合併症を40例(内、30日以内25例)に認めた。内訳は、腹腔内出血4例、肝膿瘍7例、気管支胆汁瘻2例、消化管穿孔3例、播種15例などであった。開腹手術を要した症例が2例あった。治療関連死はなかった。1, 2, 3, 4, 5年累積生存率は、初回治療例で94.7%、86.1%、77.7%、67.4%、54.3%で、再発治療例では、91.8%、75.6%、62.4%、53.7%、38.2%であった。1, 2, 3, 4年累積再発率は、20.4%、43.4%、59.8%、65.9%であった。

### [考察]

1000症例のうち、重篤な早期合併症は2.5%で治療関連死亡はなく、RFAは、肝硬変合併肝細胞癌の治療法として、比較的安全に行えることが示された。消化管穿孔や播種などは、現在対策を検討中である。局所根治性は、PEITと比べて上昇したが、異所性再発の頻度は変わらず、更なる予後の改善のためには背景肝の治療を含めた対策が必要である。長期的の予後の検討には、さらに時間が必要だが、RFAは、今後経皮的局所療法を中心に担っていくと考えられた。